

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

463

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

ROUZAUT *Marcel*

Né à Plounévez-Moëdec (Côtes-du-Nord), le 3 mai 1909

L'Auxothérapie Glandulaire

Président : M. LOEPER, Professeur

RENNES

IMPRIMERIE COMMERCIALE DE L'OUEST-ÉCLAIR

38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ, 38

1938

504

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

ROUZAUT M.

Né à Plounévez-Moëdec (Côtes-du-Nord), le 3 mai 1909

L'Auxothérapie Glandulaire

Président : M. LOEPER, Professeur

RENNES
IMPRIMERIE COMMERCIALE DE L'OUEST-ÉCLAIR

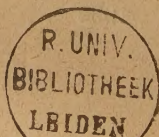
38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ, 38

—
1938

LE DOYEN. M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSENGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNéo.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.

MM.

LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
MAILLET-BERT	Physiologie.
BUÉNIOT	Obstétrique.
WEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgi- cale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT..			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
MÉTZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

JE DEDIE CES QUELQUES LIGNES

A MES GRANDS-PARENTS

Si bons, si indulgents.

A MA MERE

A MON PERE

*Mon affection, ma reconnaissance
pour tout ce qu'ils firent pour moi,
sont infinies.*

A MA CHERE FEMME

A MES SŒURS, A MES TANTES ET ONCLES

A MES AMIS

En souvenir de la chaude camaraderie qui nous unit.

A TOUS CEUX
QUI PARTAGÈRENT CES QUATRE ANNÉES
PASSÉES EN SALLE DE GARDE

AU PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine de Paris;

Membre de l'Académie de Paris.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter de présider cette thèse.*

*Hommage de notre respectueuse
reconnaissance.*

A MON MAITRE LE DOCTEUR RENÉ MIGNOT
Ancien Chef de la Clinique à la Faculté;
Chef du Service des Voies respiratoires
à l'Hôpital d'Argenteuil.

*Son enseignement m'a été si utile,
son affection m'est si précieuse.*

*Qu'il trouve dans ce modeste hom-
mage toute la reconnaissance, tout le
respectueux dévouement que je lui
garde.*

AU DOCTEUR AUCLAIR
Médecin-Chef de la Maternité d'Argenteuil.

*Pour l'accueil tellement empreint de
cordialité que j'ai trouvé dans son ser-
vice ;*

*Pour ses conseils qui me furent et
me seront si utiles.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur SERGENT;

» LEMIERRE;

» GRÉGOIRE;

» LÉVY-SOLAL;

» LEREBoullet.

Monsieur le Docteur M. P. WEIL.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL D'ARGENTEUIL :

Docteur BERTRAND;

Docteur DE GRISSAC;

Docteur LUMIÈRE.

A MON AMI ANDRÉ BEAUNE

*Qui m'a tant aidé dans la rédaction
de cette thèse.*

L'AUXOTHÉRAPIE GLANDULAIRE

INTRODUCTION

La médecine a fréquemment précédé les progrès dans les diverses branches de la connaissance humaine ou même préparé la voie dans les domaines les plus divers. La thérapeutique, par contre, a plutôt suivi que précédé les progrès scientifiques. Depuis un siècle et demi ses tendances ont été, en particulier, grandement influencées par l'avancement prodigieux de nos connaissances chimiques et, délaissant progressivement les vieilles connaissances empiriques, elle a adopté d'enthousiasme les produits définis que la chimie d'extraction lui a proposés tout d'abord dans le domaine du règne végétal.

Plus récemment, au cours des dix dernières années, abandonnant partiellement les préparations opothérapiques en usage depuis une vingtaine d'années, elle a adopté avec le même enthousiasme les substances définies tirées du règne animal.

Mais aussi bien dans le domaine de la phytothérapie que dans celui de l'organothérapie, une réaction s'est fait jour contre les théories simplistes. En France, plus particulièrement, le Professeur LOEPER

et ses collaborateurs ont voulu réhabiliter des méthodes thérapeutiques qui étaient loin d'avoir démerité et que les techniques nouvelles n'ont pas toujours remplacées avec avantage.

C'est qu'en effet, comme l'a dit le Professeur LOEPER : « l'idéal du thérapeute est de faire rendre au « médicament le maximum d'effet utile et de les « déposséder de ses effets inutiles ou défavorables. » Or, comme le fait remarquer le même auteur : « Bien souvent ces oppositions favorables... sont déjà réalisées dans les teintures, les poudres ou les extraits parce qu'ils contiennent toujours côte à côte les substances synergiques opposantes ou correctrices de la plante entière. »

En thérapeutique endocrinienne, des considérations analogues ont amené un certain nombre d'auteurs et en particulier MONCEAUX, POUILLIOT, à des conclusions identiques. Ce dernier auteur a même proposé pour la thérapeutique par les extraits totaux un néologisme inspiré de LOEPER : « l'opo-auxothérapie », auquel nous préférons, sur les conseils du Professeur LOEPER, l'expression « d'auxo-thérapie glandulaire ».

Il ne peut être question, certes, de soutenir que les produits naturels sont absolument parfaits et que la chimie ne peut en aucun cas mieux faire. L'exemple des anesthésiques locaux de synthèse contredirait cette pétition de principe. Mais il convient d'examiner objectivement si, dans un certain nombre de cas bien déterminés, le remplacement des médicaments totaux par des produits définis (alcaloïdes, glucosides, hor-

mones) a véritablement constitué un progrès thérapeutique absolument démontré.

L'enseignement d'un certain nombre de nos Maîtres, notre pratique hospitalière nous ont plutôt convaincus du contraire et c'est pourquoi, nous avons cherché à réunir dans un travail d'ensemble la documentation et l'argumentation pouvant servir à défendre les conceptions explicitées pour la première fois par le Professeur LOEPER et ses élèves.

Nous exposerons dans un premier chapitre la documentation que nous avons pu réunir au sujet de l'auxo-thérapie appliquée à la phytothérapie, le deuxième chapitre de notre travail étant consacré à l'exposé de la documentation relative à l'auxo-thérapie en thérapeutique endocrinienne. Les conclusions que nous avons cru pouvoir en déduire sont exposées dans la troisième partie de notre travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à M. le Professeur LOEPER qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et qui nous a prodigué pour sa rédaction ses très précieux conseils.

CHAPITRE PREMIER

L'AUXOTHÉRAPIE

I. — GÉNÉRALITÉS

Les produits d'origine végétale utilisés en thérapeutique l'ont été tout d'abord sous forme totale ou plus ou moins totale; les premières manipulations qu'ont subi les drogues simples, ayant pour but de concentrer les principes actifs de la drogue envisagée, de façon à pouvoir les présenter sous un petit volume. D'autre part, ces différents médicaments étaient associés entre eux, de façon à obtenir des formules plus ou moins complexes, plus ou moins heureuses, dont un certain nombre ont néanmoins résisté à l'épreuve du temps.

Puis, les chimistes et les pharmacologues deviennent plus ambitieux et au début du xix^e siècle, avec les progrès de la chimie d'extraction, on voit apparaître dans la thérapeutique les alcaloïdes définis : la morphine isolée par le pharmacien allemand Sertuerner, la quinine découverte par Pelletier et Caventou,

professeurs à l'Ecole de Pharmacie de Paris. Plus tard, les alcaloïdes de l'ergot, caractérisés par le grand chimiste Charles Tanret, etc., etc. Puis viennent les recherches sur les glucosides, qui permettent l'isolement par Nativelle de la digitaline et l'isolement par Arnaud de l'ouabaïne.

Dès cette époque, sans être absolument bannies des pharmacopées et de la pratique médicale, les vieilles formules élaborées quelquefois un peu empiriquement, il faut bien le reconnaître, sont néanmoins reléguées au second plan. Le nombre des médicaments galéniques diminue à chaque édition du Codex, alors qu'augmente celui des alcaloïdes ou glucosides définis, cristallisés.

De son côté, le médecin délaisse le vieil arsenal polypharmaceutique, d'ailleurs excessif, et utilise presque exclusivement la substance définie, facile à caractériser par ses constantes physico-chimiques, à la posologie invariable.

Il semblait que ce grand courant thérapeutique qui durait depuis tant d'années, malgré quelques réactions, qui ne remportèrent, en réalité, qu'un succès d'estime, dût continuer encore longtemps. Dans un important article, le Professeur LOEPER mettait en évidence tout l'intérêt qui s'attachait à l'utilisation des associations de médicaments, qu'elles soient réalisées artificiellement ou, au contraire, qu'elles se présentent telles qu'elles sont fournies par la nature. Cette publication a suscité nombre de travaux, qui ont mis en évidence tout l'intérêt de cette conception.

II. — DOCUMENTS EXPÉRIMENTAUX ET CLINIQUES

Nous envisagerons successivement les documents relatifs à la Digitale, à l'Opium, au Strophantus, aux Kolas, ainsi qu'à certaines associations particulièrement heureuses de la vieille pharmacopée ou de la thérapeutique moderne.

Digitale.

La digitale, on le sait, a été introduite en thérapeutique à la fin du XVIII^e siècle, par un médecin écossais : WITHERING, d'Edimbourg, à la suite d'observations effectuées chez les vieilles femmes de la campagne, qui utilisaient l'infusion de feuilles de digitale dans le traitement des hydropisies. Cette médication, après un oubli assez long, tout au moins en France, fut remise en honneur par DEBREYNE, médecin Trap-piste, puis par TROUSSEAU et LANCEREAUX, et utilisée sous forme soit de vin composé, soit de pilules de Lancereaux, ou encore sous forme de poudre ou de teinture, jusqu'à l'isolement par Nativelle d'un des glucosides actifs de la feuille : la digitaline cristallisée, identique d'ailleurs à la digitaline allemande, qui a remplacé presque entièrement en France tout au moins, les anciennes préparations galéniques à base de digitaline.

Il convient d'examiner si véritablement l'isolement de la digitaline a représenté un progrès au point de vue thérapeutique. Certes, il n'est pas niable que la

digitaline ait l'avantage d'avoir une posologie très maniable, très souple et qu'elle présente une constance absolue d'effets thérapeutiques, avantages auxquels ne sauraient prétendre les anciens médicaments digitaliques.

Mais, par contre, il est hors de discussion qu'une part importante de l'activité thérapeutique de la feuille de digitale ne se retrouve pas dans la digitaline. L'activité diurétique si marquée de l'infusion de la macération de poudre de digitale, de la teinture officinale ou de vin de l'Hôtel-Dieu, est infiniment supérieure à celle de solution officinale de digitaline. D'ailleurs, dans les pays anglo-saxons, les préparations galéniques, à base de poudre de feuilles, n'ont jamais été délaissées, bien au contraire.

Le Professeur VAQUEZ, pourtant, partisan, en principe, de l'emploi de la digitaline cristallisée, fait remarquer : « Les raisons qui militent en faveur de cette préférence, sont d'ordre théorique et pratique. D'ordre théorique parce que la drogue totale, base des préparations galéniques, contient, on le sait, à côté des principes actifs, des substances connexes, assurément fort utiles, dont on se prive quand on prescrit seulement l'un ou l'autre de ces principes, étant également reconnu que toutes ces substances ont des actions parallèles et que leur mélange est plus actif à dose moindre que l'un des composants. Du point de vue pratique, il n'est pas de médecin qui n'ait été frappé de l'action parfois très énergique, de ces préparations galéniques, infusion ou macération

surtout, alors que les principes actifs semblent être devenus inefficaces. « Ce sont les préparations galéniques qui ont été l'objet de l'intervention de la Société des Nations en raison de l'importance que l'on a attaché de tous temps et que nombre de nations attachent encore exclusivement à ces sortes de préparations. » (Vaquez.)

Il convient, enfin, de remarquer que, depuis quelques années, le contrôle biologique des digitales tend dans tous les pays à devenir obligatoire. Dans ces conditions, malgré les imperfections inhérentes à toute mesure biologique de l'activité médicamenteuse, on peut se fier beaucoup plus que par le passé à la constance des effets thérapeutiques des préparations galéniques de digitale. Le Codex français, dans sa dernière édition, vient précisément de rendre obligatoire l'emploi de poudre de digitale d'activité et de toxicité éprouvées. Ainsi, désormais, le médecin rassuré sur la constance d'activité du produit mis à sa disposition, pourra prescrire sans aucune arrière-pensée, un médicament dont les avantages sont multiples et incontestables.

Opium.

Le suc de pavot a été employé de toute antiquité, soit dans un but thérapeutique, en raison de ses propriétés analgésiques, soit dans le but de procurer des sensations inédites en raison de ses propriétés stupéfiantes. Il a été employé sous un très grand nombre de formes et entré autrefois dans la composition

d'innombrables formules, dont quelques-unes ont traversé les siècles : par exemple, la thériaque qui, seulement, dans l'édition de la Pharmacopée française de 1908, a « quitté le domaine de l'histoire pour rentrer dans celui de la légende ».

D'autres médicaments, plus heureux, ont repoussé vigoureusement les injures du temps et sont encore largement utilisés, tels que le laudanum, l'elixir parégorique, etc...

Mais beaucoup de médecins leur ont préféré la morphine, la codéine, la papavérine, parmi les très nombreux principes alcaloïdiques du suc de pavot.

Dans beaucoup de cas cependant, l'opium total n'est-il pas préférable? Dans le traitement des affections du tube digestif l'opium total n'a-t-il pas démontré surabondamment sa supériorité sur les alcaloïdes définis? En effet, à côté de la morphine, on a pu extraire du suc de pavot, un grand nombre d'alcaloïdes, dont les effets physiologiques sont loin d'être négligeables et qui tantôt vont jouer le rôle de principes synergiques, tantôt de principes correctifs. De telle sorte qu'après un engouement général, pour les alcaloïdes définis, nombre de médecins sont revenus à l'opium total. Le plus sûr indice de cette réaction se trouve dans l'utilisation extrêmement répandue, dans la pratique médicale, des mélanges titrés des alcaloïdes totaux de l'opium, reconstruction en quelque sorte du complexe initial, dont l'intérêt a été souligné par le Professeur LOEPER en ces termes : « Un bel exemple d'auxothérapie homodynamique nous est

apporté par l'opium et par ses alcaloïdes ; à des degrés divers, ce sont des sédatifs du cerveau et du bulbe, beaucoup moins des extrémités nerveuses ; groupés dans l'opium total ou pantopon, ils sont plus actifs qu'une quantité correspondante de morphine. »

A propos de l'opium, il convient de signaler que certaines formules fort anciennes, léguées par les siècles d'empirisme, n'étaient pas dépourvues de toute activité et de tout intérêt. Si l'on prend l'exemple de l'elixir parégorique, qui à côté de l'opium, contenait du camphre, on a pu se rendre compte, d'après les travaux de H. BUSQUET, que la présence de camphre n'était pas inutile, ce corps exerçant une action importante sur la musculature intestinale.

Enfin, dans l'opium total, la présence de papavérine, dont l'action spasmolytique est bien connue des thérapeutes et des pharmacologues, ne paraît pas sans intérêt, loin de là. « La papavérine renforce l'action de la narcotine sinon de la narcéine : la narcophine qui est un mélange narcotine-morphine est plus anesthésique qu'une même dose de morphine ou de narcotine. » (Loeper, Lemaire, Soulié.)

ASSOCIATIONS DIVERSES

A côté de ces exemples typiques d'auxothérapie, fournis par des groupes médicamenteux que l'on peut dire journellement utilisés dans la pratique médicale, il existe encore bien d'autres cas d'associations réalisées soit naturellement, soit artificiellement dans les divers groupes pharmacologiques.

Dans le groupe des médicaments digitaliques, on peut encore donner un exemple très démonstratif dans le cas des strophanthus : alors que l'ouabaïne, glucoside se dédoublant très facilement dans le tube digestif, est active *per os* seulement à des doses très élevées, les extraits de strophanthus exercent leur action bien connue sur le myocarde à des doses beaucoup moindres que l'ouabaïne. Il est très vraisemblable que l'absorption est aidée et la destruction du principe actif entravée par les produits d'accompagnement des principes actifs (glucosides secondaires, saponines, etc...).

Dans le groupe des drogues à caféïne, on connaît depuis les travaux des phytochimistes français : Bourquelot puis Perrot et Goris, les différences importantes qui existent entre la caféïne et les complexes dans laquelle est engagée la caféïne dans les végétaux, tels que la noix de Kola et les différences pharmacodynamiques, physiologiques et chimiques existant entre la caféïne isolée et les complexes utilisés en thérapeutique. De telles différences ont été mises en évidence, en particulier par Broun dans une communication à la Société de Thérapeutique.

Dans le domaine des vitamines également, on peut trouver des différences appréciables entre le produit naturel et les vitamines ou provitamines cristallisées bien définies au point de vue chimique, telles que les livre souvent maintenant l'industrie chimique.

En ce qui concerne, en particulier, la thérapeutique de l'avitaminose A, on sait maintenant que la provi-

tamine A ou carotène (produit cristallisé) n'est pas toujours transformée dans l'organisme en vitamine A seule forme active; en particulier, la transformation de la forme inactive en forme active n'a pas lieu dans le cas d'insuffisance hépatique. Au contraire, on peut être assuré du résultat thérapeutique quand on administre au malade la vitamine A naturelle sous les formes où elle existe dans la nature : huiles de poissons et plus particulièrement l'huile de foie de flétan.

Sans traiter à fond du point de vue qui nous occupe, la question des vitamines, signalons pour terminer que la vitamine C a été identifiée par Szent-Gyorgyi à un principe chimique bien défini, l'acide ascorbique, qui a pu être préparé sous forme cristallisée. Et cependant, l'efficacité thérapeutique de l'acide ascorbique est inférieure à celle de la vitamine C naturelle, telle par exemple qu'on la rencontre dans le jus de citron, qui est de beaucoup préférable au produit cristallisé dans le traitement des anémies particulièrement.

Ces différentes considérations nous paraissent mettre en évidence d'une façon indiscutable l'intérêt de l'auxothérapie, qu'elle soit réalisée naturellement dans les produits complexes que la nature met à la disposition du thérapeute ou qu'elle se réalise dans des formules ou des préparations où l'association médicamenteuse favorable s'est imposée à la suite de l'avancement de nos connaissances cliniques, physiologiques, pharmacodynamiques.

CHAPITRE II

L'AUXOTHÉRAPIE EN THÉRAPEUTIQUE ENDOCRINOLOGIQUE

GÉNÉRALITÉS

L'évolution des médications fournies par les glandes à sécrétion interne a subi un cours à peu près comparable à celle des médicaments phytothérapiques. A la suite des retentissantes communications de BROWN-SÉQUARD, après une courte phase de consommation des organes frais, on commence à utiliser des préparations qui la plupart du temps étaient des poudres obtenues par dessiccation des organes et improprement appelées extraits. Quelques autres préparations étaient utilisées, le plus souvent obtenues suivant les méthodes d'extraction classiques en pharmacie : épuisement par l'eau, l'éther, le chloroforme, la glycérine, etc...

Cette période d'utilisation des produits ci-dessus énumérés a duré sensiblement sans concurrence jus-

qu'en 1930 environ, exception faite pour la tyroxine isolée depuis 1926. C'est à partir de cette date qu'apparaissent en thérapeutique endocrinologique des substances isolées, définies chimiquement, que l'on présente au thérapeute comme représentant les produits mêmes de la sécrétion interne des glandes.

Ces produits ont été tout d'abord accueillis sans réserve avec le plus grand enthousiasme et submergèrent la plupart des formes pharmaceutiques jusqu'alors utilisées. La presse médicale et scientifique apportait de très nombreux documents affirmant leur activité élevée et prônant leur supériorité, jusqu'au jour, où l'expérience clinique ayant jugé, on put observer un retour vers les vieilles formes opothérapiques qui, si elles n'étaient pas parfaites, présentaient néanmoins une activité non négligeable, une innocuité absolue, et de grandes commodités d'administration.

Il n'est pas dans nos intentions de nier que, aussi bien en opothérapie qu'en phytothérapie, l'obtention de produits d'extraction définis ne représente dans une certaine mesure un progrès intéressant et profitable. Mais le profit nous paraît dans la plupart des cas être d'ordre plutôt scientifique que médical. Pour l'homme de laboratoire il est évidemment d'un intérêt majeur à posséder un étalon de référence toujours identique à lui-même. Mais pour le praticien, la question est de savoir si cet étalon lui donne au moins d'aussi bons résultats que l'extrait total, la plante ou la glande. R. H. MONCEAUX a d'ailleurs exprimé très

nettement de telles réserves : « L'hormone doit rester une thérapeutique spéciale à effet bien déterminé et limité : bien entendu il n'est pas question d'abandonner leur emploi : ce serait tout aussi ridicule que de vouloir faire cesser la prescription des alcaloïdes. Mais il est utile de rappeler l'immense différence d'action entre les hormones et les extraits totaux qui seuls répondent véritablement aux exigences d'une opothérapie rationnelle. »

La réaction contre l'emploi des hormones pures s'est sensiblement appuyée au point de vue théorique sur des arguments de même nature que ceux invoqués par LOEPER et ses collaborateurs.

La première objection que l'on puisse faire à l'utilisation des hormones pures est la suivante. Il n'est pas assuré, et il s'en faut de beaucoup que les produits définis présentés sous le nom d'hormones représentent véritablement le produit véritable de la sécrétion glandulaire; en aucun cas la démonstration cruciale n'a été apportée et bien plus des produits souvent assez différents les uns des autres sont successivement présentés comme le produit véritable de la sécrétion glandulaire. Comme l'a dit le professeur LOEPER : « Il faut bien peu de chose pour qu'une diidothyrosine soit de la thyroxine, une tyrosine de l'adrénaline, une folliculine de la lutéine. Il faut bien peu de chose aussi pour qu'elles ne soient ni l'une ni l'autre ou quelque chose d'approchant, mais d'inactif ou même de dangereux. »

Donc du point de vue scientifique pur, nous n'avons

dans la plupart des cas aucune certitude que les produits définis considérés par les biochimistes comme des hormones représentent les véritables produits des glandes endocrines.

Et à ce sujet E. ZUNZ, Professeur de Pharmacologie de l'Université de Bruxelles, a formulé explicitement les plus expresses et les plus importantes réserves : « Ne perdons du reste pas de vue que les substances cristallisées, telles que l'adrénaline et la thyroxine n'existent certes pas à cet état dans les incréctions sur-rénalomédullaires et thyroïdiennes, mais font partie de complexes moléculaires plus considérables et beaucoup plus stables, résistant en outre dans une grande mesure à l'effet des sucs digestifs, ce qui n'est plus le cas que dans des limites relativement restreintes pour les produits cristallisés. »

Pour renforcer cette thèse, il convient enfin de s'adresser à un des hommes les plus qualifiés par ses recherches chimiques et physiologiques sur les hormones pures : le Professeur BUTENANDT. Le savant allemand a dit aux Journées Médicales de Paris, au cours de son exposé sur les hormones synthétiques : « La question a été discutée de savoir si les hormones artificielles connues chimiquement dans leur structure correspondent aux matières agissant dans l'organisme, ou bien, si nous avons en elles les groupes actifs de combinaisons compliquées, peut-être de nature protéidique. Il y a maintes raisons de penser que les hormones ne développent leur action dans l'organisme que par la liaison d'un porteur spécifique, et pour

rechercher la nature de ces substances « porteurs », il se posera un problème important de recherches futures. »

On voit donc que des objections, d'ordre très général, sont élevées par des médecins et des chercheurs particulièrement qualifiés. Il convient d'examiner également dans des cas particuliers si l'hormonothérapie constitue bien la thérapeutique de choix, devant se substituer d'une façon définitive à l'opothérapie, classique depuis les travaux de BROWN-SÉQUARD. Nous allons passer en revue, dans les pages qui vont suivre le cas des plus importantes médications opothérapiques : surrénale, thyroïdienne, testiculaire, ovarienne, hypophysaire.

THÉRAPEUTIQUE SURRÉNALE

L'histoire du développement de nos connaissances sur les produits de sécrétion interne des surrénales illustre parfaitement la thèse que nous voulons soutenir.

L'isolement par TAKAMINE en 1901 d'un produit défini à partir de la surrénale avait conduit médecins et biochimistes à penser qu'ils avaient à leur disposition la véritable hormone surrénale. Les preuves les plus rigoureuses exigées par la physiologie pour admettre l'identité de l'adrénaline avec l'hormone surrénale paraissaient avoir été fournies. Cependant à côté de cette adrénaline il existe dans le cortex sur-

rénal comme les travaux récents, en particulier ceux de Reichstein, l'ont montré, toute une série d'autres hormones extrêmement importantes, plus importantes peut-être que l'adrénaline.

Celle-ci d'ailleurs ne paraît jouer qu'un rôle minime ou en tout cas très secondaire dans la déficience surrénale addisonienne, alors que les produits élaborés par la cortico-surrénale paraissent prendre la première place.

En ce qui concerne d'ailleurs la seule adrénaline, si du point de vue scientifique il n'est pas du tout prouvé qu'elle représente la forme véritable sous laquelle l'hormone médullo-surrénale existe dans la glande et circule dans le sang, il n'est pas sûr non plus qu'elle représente du point de vue thérapeutique la forme la plus active et la moins nocive de l'hormone.

Au point de vue expérimental les travaux de BROUN et SCHEINER ont montré précisément que l'adrénaline dans le sang ou dans la glande était liée à un complexe et que cette adrénale différait qualitativement et quantitativement de l'adrénaline chimiquement pure tant par ses propriétés physico-chimiques que par son comportement physiologique.

Et même du point de vue clinique on sait la supériorité présentée par les extraits complexes de médullo-surrénale sur l'adrénaline pure au point de vue durée des effets et au point de vue toxicité. Et précisément dans un article récent du Concours Médical, le Docteur SEDILLOT attire particulièrement l'attention sur les dangers des injections répétées

d'adrénaline pure dans le traitement des crises d'asthme.

En ce qui concerne la sécrétion interne de la cortico-surrénale, il apparaît d'ores et déjà une certaine complexité : en effet, la cortico-surrénale semble tenir sous sa dépendance, non seulement le métabolisme minéral et le métabolisme hydrique, mais encore certaines manifestations de la vie génitale. Si bien qu'il sera préférable, jusqu'à plus ample informé, d'utiliser des extraits complexes plutôt qu'une seule hormone cristallisée qui risque de donner des résultats incomplets.

En résumé, dans le cas de la thérapeutique par les produits d'origine surrénalienne, il apparaît clairement le danger d'une part de conclusions trop hâtives, tendant à assimiler immédiatement au produit de sécrétion interne d'une glande, un produit cristallisé retiré de celle-ci, et d'autre part, l'insuffisance dans le traitement d'un syndrome glandulaire, des produits purs.

THÉRAPEUTIQUE THYROÏDIENNE

L'opothérapie thyroïdienne est une des thérapeutiques glandulaires qui ont été le plus employées et avec le plus brillant succès.

Après avoir utilisé tout au début l'ingestion de glandes fraîches, les thérapeutes ont prescrit les différentes préparations de corps thyroïde total avec un succès que les années n'ont pas entamé.

Les biochimistes de leur côté ont cherché à caractériser les principes responsables de l'activité thyroïdienne. C'est ainsi qu'ont successivement été isolées l'iodothyroglobuline d'Oswald, la diiodotyrosine (Foster, Harrington) et enfin la thyroxine (Kendall). Nous renvoyons pour l'historique de la biochimie des hormones thyroïdienne au rapport de M. J. ROCHE (Journées Médicales de Paris, 1937).

A l'heure actuelle les partisans de l'hormonothérapie considèrent cette dernière substance comme la véritable hormone thyroïdienne. Cependant, il ne semble pas que l'hormone thyroïdienne circule dans le sang véritablement sous forme de thyroxine. Voici comment M. ROCHE (*loco cito*) conçoit le passage de la sécrétion du corps thyroïde dans le sang : « Il se forme dans la substance colloïde de l'iodothyroglobuline (CARLSON, HIKTOEN et SCHULHOF). L'hydrolyse enzymatique de cette protéine dans les vésicules closes libère de la thyroxine et des polypeptides la contenant : c'est le mélange de ces corps traversant l'épithélium capillaire qui constitue la véritable sécrétion hormonale. »

Quoi qu'il en soit, il est cependant remarquable que la plupart des médecins n'ont pas abandonné, loin de là, les préparations commerciales complexes. C'est qu'il existe de très notables différences entre l'activité de la glande thyroïde fraîche ou desséchée et celle de la thyroxine, tant du point de vue expérimental que clinique. Pour nous en tenir à ce dernier point de vue nous rappellerons la très faible activité de la thyroxine par la voie *per orale*, alors que les

préparations classiques sont parfaitement actives et fournissent tous les résultats désirables.

Ainsi, le Professeur CHARVAT déclare (Journées Médicales de Paris) : « Dans la série de mes 23 malades dont j'observe l'état depuis plusieurs années, j'ai complètement suffi par l'application de tablettes d'extraits; ...de bons produits de la thyroïde sèche ou fraîche agissent aussi en applications par voie buccale de façon absolument sûre et souvent plus sûrement que la thyroxine cristallisée. »

De son côté, le Professeur HARVIER disait également aux mêmes Journées Médicales de Paris : « La thyroxine naturelle ou synthétique est bien une hormone très active dont l'effet physiologique est comparable à celui de l'extrait thyroïdien total, puisque comme lui, elle stimule les métabolismes et la thermogène et accélère la métamorphose des têtards et, cependant, ses effets dans le traitement du myxoedème sont infiniment moins sûrs et moins réguliers que ceux d'une quantité correspondante de substance thyroïdienne. »

On pourrait, ce qui serait parfaitement inutile, multiplier les citations de ce genre, recueillies dans de très nombreux articles. Et nous nous croyons en droit de conclure, dans le cas de la thérapeutique thyroïdienne, à une supériorité très nette et indiscutée, dans tous les domaines de l'opothérapie classique sur la médication par l'hormone définie. Le seul intérêt de cette dernière serait de fournir au médecin une activité toujours identique. Mais c'est là un avantage assez

illusoire, car le traitement des affections thyroïdiennes constitue comme on le sait une expérience nouvelle à chaque malade nouveau dont il convient toujours de tâter avec soin la sensibilité, et les bonnes préparations classiques donnent à ce sujet aussi, entière satisfaction au praticien.

THÉRAPEUTIQUE TESTICULAIRE

Dans ce travail nous ne nous étendrons pas très longuement sur l'opothérapie testiculaire, malgré l'intérêt qu'elle présente actuellement en raison de la notion de plus en plus répandue d'ambosexualité et des travaux récents sur l'action des hormones testiculaires dans l'hypertrophie prostatique. En effet, on peut constater que jusqu'à ces dernières années peu d'essais consciencieux d'opothérapie testiculaire ont été tentés. Si l'on excepte les retentissantes communications de BROWN-SÉQUARD, qui ont eu une importance considérable puisqu'elles ont posé les bases théoriques et pratiques de l'opothérapie, peu de travaux systématiques sur lesquels on puisse s'appuyer ont été consacrés à l'opothérapie testiculaire. D'autre part enfin, l'isolement par LAQUEUR à partir du testicule d'un produit cristallisé, la testostérone, est de date encore trop récente pour que l'expérimentation clinique de ce produit et par conséquent la comparaison avec l'opothérapie testiculaire classique puisse se faire avec quelque sécurité à l'heure actuelle. Dans la litté-

rature française, en ce qui concerne l'utilisation de la testostérone, on doit seulement signaler les articles de MOCQUOT et MORICART, de MORICARD et les travaux de DESMARETS, GUY LAROCHE, MARSAN et BOMPARD, GUY LAROCHE, LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ. Pour les extraits testiculaires on doit signaler la thèse d'AUDIT, divers travaux de VIGNES, ceux de HEITZ BOYER, de van CAPPELER, de WEBER et enfin de LOSSER. La pauvreté des documents et l'absence d'une étude comparée systématique de l'hormonothérapie et de l'opothérapie testiculaire rendent assez illusoire toute tentative de comparaison. Mais il est bon de signaler que au point de vue expérimental la testostérone est sans action sur certains caractères sexuels secondaires tels que la parure nuptiale de certains poissons, alors que les extraits testiculaires sont actifs sur ces caractères. Et que de plus la testostérone ne semble pas représenter la totalité de la sécrétion testiculaire et n'apparaît pas comme une substance dépourvue de toute toxicité. On sait en effet, que sans parler de la possibilité de l'existence dans le testicule d'hormones différentes de la testostérone (NIEHANS a montré en effet la complexité de la sécrétion testiculaire), il ne paraît pas vraisemblable que cette substance cristallisée représente la véritable forme sous laquelle l'hormone existe dans l'organisme. LAQUEUR et ses collaborateurs ont en effet montré l'existence dans le testicule d'un principe qu'ils ont appelé substance X et qui jouit de la propriété de renforcer considérablement l'activité expérimentale de la testostérone. C'est pourquoi M. Guy

LAROCHE, qui a obtenu d'assez bons résultats cliniques en utilisant les sels de testostérone, est en droit d'écrire : « Enfin ces faits observés avec les sels de testostérone ne résolvent pas la totalité des problèmes. Il est fort probable que la testostérone n'est pas l'unique hormone du testicule, ou en tout cas qu'il doit exister des substances agissant sur elle pour l'activer. La testostérone ne serait-elle pas un fragment détaché d'une substance plus complexe et de molécule plus important? Il est probable que l'organisme recevant la testostérone en injection la métabolise d'une façon personnelle, et on peut se demander si ses transformations ne dépendent pas aussi de la préparation physico-chimique de l'hormone et des impuretés des corps voisins qui l'accompagnent. »

Et enfin pour la question toxicité nous reproduisons cette appréciation du Docteur R. H. MONCEAU : « La testostérone fait incontestablement pousser la crête des chapons. Est-ce à dire que l'on doit en clinique humaine en obtenir des effets merveilleux attendus? Nous ne le pensons pas; on a bien signalé quelques effets heureux sur l'hypertrophie de la prostate et c'est à peu près tout. Par contre, le noyau de ce corps n'est pas non plus sans danger; et enfin son action sur les artères cérébrales doit inciter à manier avec la plus extrême prudence un produit qui s'adresse surtout à des vieillards. »

THÉRAPEUTIQUE OVARIENNE

C'est dans les syndromes ovariens que l'opothérapie a connu depuis trente ans la plus large vogue. La thérapeutique par les poudres ou extraits totaux d'ovaire était, depuis la publication de JAYLE en 1900, universellement adoptée et on peut dire avec satisfaction, par le praticien. Les formes utilisées étaient le plus généralement, au début, les cachets ou comprimés de poudres d'organes desséchés et pulvérisés par différents procédés, poudres improprement appelées extraits d'organes. On utilisait également, surtout depuis une dizaine d'années, des extraits véritables, résultant de l'extraction par différents procédés des principes actifs de la glande, analogues en somme aux extraits pharmaceutiques végétaux. Enfin, on employait quelquefois des formes injectables, formes obtenues par diverses méthodes d'extraction.

En 1923, Allen et Doisy découvraient un test biologique permettant de caractériser facilement une des substances sécrétées par l'ovaire, celle élaborée par le follicule de de Graaf et à l'aide de cette méthode de recherches, de nombreux biochimistes s'efforcèrent de l'isoler. On put ainsi arriver à extraire de différents côtés, en 1929, plusieurs substances cristallisées présentant une activité élevée vis-à-vis du test d'Allen-Doisy et, quelques années plus tard, l'une d'entre elles, la folliculine, était considérée par les biochimistes comme l'hormone folliculaire véritable.

Entre temps, on était amené à reconnaître la dualité de la fonction endocrine de l'ovaire et à admettre d'une façon définitive le rôle sécrétoire du corps jaune, ce rôle sécrétoire étant mis en évidence par diverses réactions biologiques : réactions de Bouin, de Corner, de Clauberg; ces deux derniers tests ont surtout servis comme tests de caractérisation de l'hormone lutéinique. Les tentatives faites pour isoler du corps jaune une substance définie ont amené plusieurs biochimistes à extraire et à purifier une substance définie, la progestérone, qui est considérée à l'heure actuelle par un certain nombre d'auteurs comme la véritable hormone lutéinique. Il y a donc, en ce qui concerne la thérapeutique, non seulement en raison de la dualité de sécrétion, mais surtout en raison de leurs propriétés physiologiques qui peuvent être dans une certaine mesure considérées comme antagonistes, deux problèmes différents, l'un qui concerne l'hormone folliculaire, l'autre qui concerne l'hormone lutéinique. Nous les examinerons tour à tour.

HORMONE LUTÉINIQUE

En ce qui concerne l'hormone lutéinique, la comparaison entre la progestérone et les extraits de corps jaune a suscité un certain nombre de travaux, surtout expérimentaux, et qui sont extrêmement importants du point de vue théorique. Ces recherches ont amené à préciser en premier lieu l'existence dans le corps

jaune de plusieurs principes, différant tant par leurs propriétés physico-chimiques que par leurs propriétés physiologiques.

En effet, il existe d'une part un principe liposoluble présidant aux phénomènes qui accompagnent la nidation de l'œuf, mis en évidence par divers tests biologiques (test de Clauberg, Hohlweg, Corner, etc...) et d'autre part des principes hydrosoluble possédant la propriété de produire la mucification de la muqueuse vaginale et d'autre part, de relâcher la symphyse pubienne (Brouha, Brouha et Desclin). L'étude thérapeutique des principes hydrosolubles n'a pas été entreprise à notre connaissance.

Par contre, l'étude tant physiologique que chimique et clinique du principe liposoluble (progestérone) a suscité un nombre très élevé de recherches. La conclusion qui semble se dégager des travaux de laboratoire est la suivante. On a pu effectivement isoler l'hormone de la nidation sous forme cristallisée (il a été même possible d'effectuer la synthèse de cette substance), mais toutes les tentatives de purification et d'isolement à partir des extraits bruts ont entraîné des pertes considérables dans l'activité biologique. Aussi, les auteurs français PENAU et SIMONNET ont-ils pu écrire au sujet de l'isolement de la progestérone : ... « la même question qui s'est posée et qui se pose encore sur les différences d'activité entre la folliculine cristallisée et les extraits ovariens injectables convenablement titrés va sans doute se poser pour les extraits de corps jaune. Pour l'emploi thérapeu-

tique, il ne semble pas qu'il y ait toujours un intérêt primordial à employer des produits cristallisés purs. Ce n'est pas la première fois, en effet, qu'on constate une différence d'activité entre les substances extractives et les principes immédiats cristallisés. Ces faits applicables aux totums de l'opium et du quinquina sont trop connus des phytochimistes pour que nous jugions utile d'insister plus longuement. Ces mêmes différences d'activité également constatées en chimie hormonale entre les hormones ovariennes folliculaires purifiées et la folliculine cristallisée doivent nous inciter à une certaine modestie. »

Les conclusions de ces recherches illustrent donc d'une façon saisissante notre thèse : dans ce cas, en effet, l'obtention d'un principe cristallisé présente un très grand intérêt du point de vue scientifique en fournissant au chercheur un étalon de comparaison stable, facile à caractériser et toujours identique à lui-même. Mais l'obtention de l'hormone absolument pure s'accompagne d'une perte considérable d'activité et vraisemblablement de différences qualitatives dans l'action thérapeutique.

HORMONE FOLLICULAIRE

La question se pose de façon différente dans le cas de l'hormone folliculaire et dans celui de l'hormone lutéinique. En effet, dans le premier cas, les différences d'activité sont plus qualitatives que

quantitatives. Tout se passe dans le cas de l'hormone lutéinique comme si la purification enlevait uniquement une partie de l'activité. Dans le second cas il apparaît des différences qualitatives d'action entre les substances oestrigènes cristallisées et les extraits ovariens plus ou moins purifiés; ces dernières présentent toutes les propriétés physiologiques du liquide folliculaire, alors que les premières sont dépourvues de certaines.

Tout d'abord deux questions préjudicielles se posent concernant, l'une l'identification de la folliculine à la véritable hormone sécrétée par le follicule de Graaf, l'autre l'unicité de la sécrétion ovarienne. En premier lieu, est-il certain que la folliculine, ou plutôt depuis les récentes recherches de MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY, la dihydrofolliculine, représente bien la véritable hormone sécrétée par le follicule de Graaf? En deuxième lieu, la sécrétion folliculaire est-elle limitée à la seule hormone agissant sur le tractus génital?

Pour ce qui est de la première question aucune démonstration cruciale à vrai dire n'a été fournie tant du point de vue chimique que du point de vue purement physiologique. Le fait le plus en faveur de l'assimilation est le fait que les auteurs américains cités ci-dessus ont pu caractériser la dihydrofolliculine dans le liquide folliculaire ou dans l'ovaire. Cependant, il ne faut pas oublier d'une part, que les traitements employés pour les extractions représentent des opérations extrêmement brutales (hydrolyses très

poussées à haute température) et que d'autre part, suivant la technique employée, on peut obtenir en partant de la même matière première des produits toujours doués d'activité oestrigène mais différant par leur structure chimique et leur activité quantitative : c'est ainsi que tout récemment M^{me} Van STOLK et M. LEROY DE LENCHÈRE ont extrait par un procédé spécial la dihydrofolliculine de l'urine, alors que jusqu'ici on avait pu seulement extraire de l'urine la folliculine, la dihydrofolliculine étant considérée exclusivement comme une hormone ovarienne. De telles constatations justifient donc parfaitement la formule du Professeur LOEPER : « Dans les divers tissus animaux comme dans les plantes, la vie est en perpétuel mouvement et les divers corps reconnus sont seulement des étapes parcourues de transformations innombrables. Il faut bien peu de chose pour qu'une diiodothyroxine soit de la thyroxine, une tyrosine de l'adrénaline, une folliculine de la lutéine. Il faut bien peu de chose aussi pour qu'elles ne soient ni l'un ni l'autre ou quelque chose d'approchant, mais d'inactif et même de dangereux. » D'autre part, il existe des différences d'action assez grandes entre la dihydrofolliculine et les extraits organiques plus ou moins purifiés et ces différences se constatent tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique. Aussi BROUHA dit : « J'ai l'impression que la folliculine cristallisée est moins active que l'extrait total d'hormone folliculaire... » Le liquide folliculaire provoque la métamorphose des têtards, l'hormone cris-

tallisée est incapable de produire ce phénomène. « Il n'est pas non plus indifférent d'employer des préparations de folliculine ovarienne ou celles d'origine urinaire. Les premières nous ont donné des résultats plus constants avec des doses plus faibles que les secondes, comme si les premières contenaient une forme de folliculine plus active ou étaient accompagnées de substances favorisantes que le chimiste a le droit de considérer comme des impuretés, mais que le médecin a le devoir d'utiliser. » SIMONNET et BRANDSTEIN.

En second lieu, pour ce qui est de la question de l'unité ou de la pluralité des hormones folliculaires, il convient de remarquer que MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY, tout en pensant à l'identité de la dihydrofolliculine cristallisée et de l'hormone folliculaire, reconnaissent néanmoins la possibilité de la présence dans l'ovaire d'autres substances à action hormonale. De leur côté, des auteurs américains, MARLOW puis MARLOW et GROETSEMA, ont montré expérimentalement que l'ovaire contenait des produits différant des substances oestrigènes et possédant des propriétés tout à fait spéciales, en particulier celle d'exciter le fonctionnement de l'antéhypophyse.

Les extraits totaux de MARLOW et de GROETSEMA, tout en présentant des propriétés qui les rapprochent de la folliculine (action sur la maturation sexuelle des animaux impubères en particulier), en sont nettement différents tant au point de vue physiologique que physico-chimique. Au point de vue de l'unicité ou de

la pluralité des hormones ovariennes, signalons également la mise en évidence dans l'ovaire par ANSELMINO et HOFFMANN de substances à action métabolique modifiant la calcémie, la cétonémie, le métabolisme des hydrates de carbone, alors que les substances oestrigènes cristallisées sont absolument dépourvues de toute activité métabolique.

Enfin, il n'est pas sûr que la forme cristallisée représente la forme sous laquelle les hormones circulent dans l'organisme et nous avons déjà fait mention au début de ce chapitre des importantes réserves formulées par les Professeurs LOEPER et BUTENANDT et qui sont parfaitement valables dans le cas des hormones ovariennes.

En dehors de toutes ces considérations d'ordre plus purement scientifiques, il convient enfin d'envisager le point de vue des thérapeutes qui ont forgé leur opinion au lit du malade. Un certain nombre d'auteurs se déclarent, certes, partisans de l'emploi exclusif ou presque des substances oestrigènes cristallisées sans d'ailleurs jamais établir de comparaison systématique entre l'opothérapie et l'hormonothérapie. Mais l'analyse de leurs publications ne montre pas des résultats de nature à entraîner absolument la conviction (KAUFMANN, LOSSER, etc...). Dans une publication toute récente, Guy LAROCHE passant en revue les résultats obtenus par l'emploi de l'hormonothérapie, montre que les résultats acquis après une longue pratique de la méthode sont, en réalité, assez décevants. Par contre, nombre de praticiens ont pris réso-

lument le parti de l'auxothérapie en thérapeutique ovarienne. C'est par exemple, M. E. DOUAY : « Pendant longtemps nous n'avons eu à notre disposition que des préparations d'ovaire tout à fait insuffisantes ; c'était la poudre d'ovaire desséché dans le vide, et dont on donnait 20 centigr. par jour. Cette posologie nous étonne actuellement, car la dose de folliculine contenue dans cette poudre est absolument insignifiante. Et cependant nous avons observé des effets parfois remarquables de ces traitements actuellement abandonnés. L'explication nous paraît très simple : les troubles endocriniens sont parfois dus à une carence hormonale minime, il suffit d'une dose infime d'hormone pour rétablir l'équilibre et produire un effet certain ; une dose plus forte n'aurait pu faire mieux. »

Même dans les cas où il semblait qu'il soit logique de prescrire la folliculine, la thérapeutique de substitution semblant aller de soi, le même auteur écrit : « Il faut aussi reconnaître que, bien souvent, les préparations d'extrait total d'ovaire sont plus actives que la folliculine pure. C'est ainsi que dans la castration chirurgicale, l'amélioration est souvent plus complète avec une dose journalière d'extrait total d'ovaire... »

Guy LAROCHE et M^{me} MEURS BLATTERS écrivent : « Le plus souvent, une médication stimulante ou substitutive à petites doses de la fonction ovarienne agit immédiatement. Il suffit de s'adresser aux cachets d'extrait total ovarien... Cette médication très douce donne souvent d'heureux résultats. Il est quelquefois

utile de continuer cette thérapeutique plusieurs mois de suite afin de continuer à entraîner l'ovaire. On cesse dès que les règles sont régularisées. »

On a quelquefois reproché aux extraits totaux leur inactivité. Or les mêmes auteurs disent tout de suite après la citation précédente : « Or, nous avons vu quelquefois, après la prescription stimulante de l'ovaire, survenir des hémorragies ou des règles fréquentes. C'est ainsi que notre expérience nous a fait choisir une opothérapie équilibrante du type polyglandulaire, ovaro-thyro-ovarien, thyro-ovarien-sur-rénal. »

Enfin, il doit être observé, ainsi que l'a dégagé avec force le Professeur LOEPER, que nous sommes encore très ignorants en ce qui concerne les syndromes glandulaires et que, de plus, il est exceptionnel que le dysfonctionnement endocrinien intéresse uniquement une seule glande et c'est pourquoi en somme « l'association glandulaire commande des associations hormonales ».

D'autre part, en ce qui concerne plus particulièrement la thérapeutique ovarienne il faut avoir présent à l'esprit le danger de l'hormonothérapie à outrance sur lequel nombre d'auteurs ont insisté à de nombreuses reprises et de la façon la plus pressante et en particulier le Professeur HARVIER aux Journées Médicales de Paris :

...« les glandes endocrines s'influencent réciproquement, soit pour exalter, soit pour inhiber leurs actions respectives. Ces relations interglandulaires, qui sont

d'une extrême complexité, nous ne les connaissons pas toutes encore. Or, ce sont ces répercussions à distance qui rendent souvent la thérapeutique particulièrement délicate. De ces interréactions, de nombreuses preuves expérimentales et cliniques ont été données : nous savons par exemple, que l'injection répétée de folliculine trouble la maturation folliculaire, en inhibant le fonctionnement de l'ovaire; que l'hypophyse stimule l'ovaire, mais que, inversement, les hormones ovariennes agissent sur l'hypophyse; de faibles doses de folliculine excitent le fonctionnement de l'hypophyse, mais de fortes doses l'inhibent et consécutivement, ralentissent l'activité de l'ovaire.. C'est dire aussi que les hormones administrées à doses trop élevées ou trop longtemps prolongées peuvent déclencher des effets antagonistes, dont les répercussions sont d'importance. A une administration intempestive, comme à des doses excessives, l'organisme risque de répondre par des moyens de défense, qui consistent dans la production de substances d'action diamétralement opposée, d'où résultent peut-être de nouveaux troubles : nous avons déjà la démonstration expérimentale de la production des anticorps ou anti-hormones. »

De son côté le Professeur LOEPER incite à la prudence : « Encore à ce moment faudra-t-il se méfier des trop fortes doses et des prescriptions trop prolongées et à n'importe quel âge, de n'importe quelle façon, à n'importe quel moment et chez n'importe qui... Ne sait-on pas déjà que les stérines font des calci-

fications faciles et que d'autres exercent sur certains tissus des actions excitantes, productrices néoformatives, dont nous ne voyons pas immédiatement, mais dont nous devons redouter les regrettables conséquences. »

Enfin, sans parler de risques de cet ordre, il faut néanmoins noter les désordres entraînés dans l'organisme par les doses élevées de folliculine, administrées assez couramment à l'heure actuelle en thérapeutique. ZONDEK, KURZORCK, BOWMAN et BENDER entre autres, ont obtenu à de nombreuses reprises des troubles de la menstruation, allant jusqu'à la production d'aménorrhées plus ou moins prolongées.

C'est qu'en effet, la folliculine a une action inhibitrice importante sur la sécrétion antéhypophysaire dont on connaît bien maintenant l'importance sur le fonctionnement des gonades, et c'est pourquoi FOUÉ estime qu'il convient d'être prudent dans l'administration de la folliculine, « étant donné qu'il n'est pas souhaitable de troubler trop fréquemment le délicat équilibre ovaro-hypophysaire ».

L'opothérapie classique n'offre, par contre, aucun danger et constitue, quoiqu'on en ait dit, une thérapeutique active et divers auteurs qualifiés ont exprimé sans ambiguïté leur opinion à ce sujet. Ainsi E. M. PIERRA, dont l'opinion pourra servir de conclusion à ce chapitre de notre travail :

« Rappelons d'abord ce fait élémentaire que, depuis la publication du premier travail consacré par JAYLE à l'insuffisance ovarienne, c'est-à-dire depuis 30 ans bientôt, tous les gynécologues de ma génération

ont fait de l'opothérapie ovarienne intégrale et que leurs résultats n'étaient pas, dans l'ensemble, tellement mauvais. Nous leur avons dû, au contraire, des succès thérapeutiques nombreux et souvent brillants... Mais n'est-il pas étrange que l'action de la folliculine puisse aboutir à une véritable atrophie de l'ovaire, alors que les extraits ovariens, au contraire, ont toujours pour effet de ranimer l'activité de l'ovaire ?

Vous conviendrez peut-être avec moi que de tels faits sont singulièrement troublants, et vous comprendrez que certains gynécologues, dont j'avoue faire partie, voudraient bien obtenir un supplément d'information avant de recourir systématiquement à ces doses élevées ou prolongées de folliculine que quelques-uns de leurs collègues semblent avoir adoptées d'enthousiasme.

Dans un travail tout récent, le Professeur LOEPER a rajeuni sous le nom d'*auxothérapie* les médications par correctifs et adjuvants de la vieille thérapeutique. Bien souvent, ces oppositions favorables sont déjà réalisées dans les poudres, les teintures et les extraits de plantes, qui contiennent côte à côte les substances synergiques, opposantes ou correctives de la plante entière. C'est ainsi que dans la digitale les saponines viennent en aide à la digitaline et aux glycosides cardiotoniques ; que dans l'ergot, les bases aminées, hypotensives : acétylcholine et histamine, réduisent l'action hypertonique et vaso-constrictive de l'ergotinine, de l'ergotamine et de la tyramine : que dans le quinquina, des alcaloïdes antipyrétiques voisinent avec des

antiseptiques et des régulateurs, etc... pour ne citer que quelques-uns des exemples choisis par LOEPER. Après les avoir donnés, avec beaucoup d'autres encore que je n'ai pas le loisir de relever, le savant thérapeute conclut qu'il préfère volontiers aujourd'hui les plantes totales, qui associent les propriétés de leurs divers alcaloïdes.

N'en est-il pas un peu de même pour les glandes endocrines et pour leurs hormones? Ici aussi, je serais assez tenté de conclure que les extraits totaux sont peut-être supérieurs aux hormones isolées dans tous les cas (et ce sera, longtemps encore sans doute, la majorité) où l'insuffisance de telle ou telle hormone ne peut être diagnostiquée, et que les produits impurs l'emportent, quant aux effets thérapeutiques, sur les produits purs. »

THÉRAPEUTIQUE HYPOPHYSAIRE

La glande pituitaire élabore un certain nombre de principes hormonaux dont plusieurs sont utilisés en thérapeutique.

On connaît très mal la nature chimique des hormones post-hypophysaires qui n'ont pu être isolées encore à l'état de pureté. Par conséquent, le médecin a uniquement à sa disposition des extraits de glandes, extraits plus ou moins fractionnés et qui, d'ailleurs, peuvent être titrés facilement au point de vue de leur activité physiologique et qui donnent toute satisfaction.

Pour les hormones du lobe antérieur, nos connaissances au sujet de leur nature physico-chimique ne sont pas beaucoup plus précises. On a tout lieu de croire que ce sont des corps apparentés au groupe des substances protidiques, mais on n'a pu les isoler à l'état de pureté. Cependant, pour ce qui est des hormones gonadotropes, les plus importantes et les plus utilisées des préparations d'origine non hypophysaire sont utilisées en thérapeutique concurremment aux extraits glandulaires. Ce sont soit les prolans, produits d'extraction des urines de grossesse, soit des substances gonadotropes extraites du sérum d'animaux gravides, vraisemblablement sécrétées non par la polypophyse mais par le placenta. L'utilisation de ces produits présente un certain intérêt en raison des faibles quantités d'hypophyse fournies à l'industrie pharmaceutique. Mais du point de vue expérimental aussi bien que du point de vue clinique, il n'est pas discuté que les hormones d'origine glandulaire donnent des résultats supérieurs aux produits d'origine urinaire ou sérique. On sait, en particulier, que les substances urinaires ou sériques sont considérablement renforcées dans leurs effets quand on leur adjoint des quantités extrêmement minimes d'extrait antéhypophysaire d'origine glandulaire, quantités qui sont insuffisantes par elles-mêmes pour posséder une activité importante.

Ces faits, ainsi que les constatations cliniques constituent un argument en faveur de l'auxothérapie glandulaire. Mais il faut convenir que du point de vue

pratique, pour des raisons économiques, il sera souvent nécessaire d'avoir recours en thérapeutique hypophysaire à des produits d'origine non glandulaire.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Dans les pages qui précèdent nous avons examiné au point de vue critique l'utilisation thérapeutique des produits naturels de diverses origines, tant dans la série végétale que dans la série animale, comparée à l'utilisation des produits définis que l'on a proposé de leur substituer.

Nous pensons pouvoir en tirer plusieurs conclusions d'ordre général et particulier. Mais, auparavant, il convient de bien préciser notre position. Il ne peut être question de négliger les découvertes récentes et de nier leur intérêt. A cet égard, nous ne saurions mieux faire que de reproduire ces lignes de R. A. MONCEAU : « Chacune de ces découvertes représente un travail de laboratoire gigantesque, dont le public médical ne se rend peut-être pas bien compte. Avant que le biochimiste et le pharmacologiste aient pu proposer aux cliniciens une nouvelle hormone à propriétés physiologiques définies, que d'extractions, de purifications, d'animaux sacrifiés. Et pourtant, est-ce que tout ce labeur va être récompensé, est-ce que vraiment les hormones représentent l'avenir de la théra-

peutique? Va-t-on du fait de leur prodigieux développement abandonner les préparations opothérapiques? Nous ne le pensons pas, et sans vouloir rabaisser les hormones au rôle de curiosité de laboratoire, nous pensons que leur usage en sera de plus en plus limité à des médications précises... »

Nous pensons également que l'obtention de dérivés cristallisés présente un grand intérêt non seulement théorique, mais encore pratique. En effet, l'obtention d'alcaloïdes, de glucosides ou d'hormones sous forme de composés définis a permis la détermination précise de leurs formules. On a pu ainsi voir à quelles séries fonctionnelles appartenaient telles propriétés pharmacodynamiques. Il a été ainsi possible partant de ces données de se faire une idée exacte des transformations chimiques qui permettaient d'édifier, à partir de matériaux déterminés, la structure des hormones. Il convient enfin de remarquer que dans des cas particuliers auxquels faisait allusion R. A. MONCEAU, dans l'article que nous avons cité antérieurement, les alcaloïdes et surtout les hormones pures, présentent des propriétés pharmacodynamiques extrêmement utiles et dont certains effets ne peuvent être absolument remplacés par les extraits comparés; c'est ainsi, par exemple, que la thérapeutique de la vulvovaginite gonococcique des fillettes, dont le résultat était autrefois si décevant, est devenue remarquablement efficace du jour où on a pu utiliser la folliculine à hautes doses. Des exemples de même ordre pourraient être donnés dans d'autres cas particuliers.

Mais il ne nous apparaît pas moins à l'heure actuelle, que dans la plupart des cas, l'utilisation des produits complexes le doive encore emporter. Trois ordres d'idées nous paraissent justifier cette opinion.

A). Dans bien des cas, ainsi que nous nous sommes efforcés de le montrer dans les pages précédentes, il est loin d'être démontré que le médecin ait à sa disposition la véritable sécrétion glandulaire, la véritable vitamine, le véritable principe actif de la plante.

Le Professeur HARVIER en a rendu compte d'une façon qui nous paraît devoir être rapportée : « Toutes ces recherches passionnantes sur le rôle et la puissance d'action des hormones expliquent peut-être l'engouement de beaucoup de médecins pour l'hormonothérapie. Il en est aujourd'hui de l'emploi des hormones comme il en fut naguère de l'emploi des alcaloïdes. Maintenant qu'il nous est possible, pour un certain nombre d'entre elles, tout au moins, d'abandonner leurs sources naturelles et de les préparer par synthèse, sur une large échelle, dans les laboratoires, d'avoir par conséquent à notre disposition des produits purs, convenablement titrés, rigoureusement dosés et toujours semblables à eux-mêmes, il est tentant de les préférer au produit complexe que représente l'extrait glandulaire total, dont l'activité, par suite de la plus ou moins grande quantité de produits actifs qu'il renferme est excessivement variable... Or, de même qu'un alcaloïde ne renferme pas toutes les propriétés de la plante dont il est extrait, l'hormone

n'a pas toutes les propriétés de la glande dont elle est isolée... Substituer l'hormonothérapie à l'opothérapie, c'est prendre la partie pour le tout et ce n'est pas toujours un avantage en thérapeutique. La thyroxine naturelle ou synthétique est bien une hormone très active dont l'effet physiologique est comparable à celui de l'extrait thyroïdien total, puisque, comme lui, elle métamorphose des têtards, et cependant ses effets dans le traitement du myxoedème sont infiniment moins actifs et moins réguliers que ceux d'une quantité correspondante de substance thyroïdienne. Si nous raisonnons encore par analogie, de même qu'il n'est pas démontré que la morphine existe dans le suc d'opium (ce produit étant peut-être créé artificiellement par des manipulations que l'on fait subir à la plante) rien ne prouve que l'identité soit complète entre l'hormone synthétique et l'hormone telle qu'elle est sécrétée par la glande. »

B). La thérapeutique par les produits définis (hormones, alcaloïdes ou glucosides) n'est pas sans présenter dans un certain nombre de cas des écueils, voire même des dangers certains. En ce qui concerne l'hormonothérapie en général, d'après CANTILLO : « L'hormone injectée en quantité sensiblement égale à celle que fournit la glande homologue, dans des conditions normales, met naturellement cette glande homologue au repos, ou tout au moins ralentit son activité. Et si la quantité purement substitutive d'hormones vient à être dépassée il en résulte un blocage

par l'hormone injectée de la glande homologue. Ces effets d'antagonisme seront surtout à redouter avec l'emploi des hormones, infiniment plus actives que les extraits glandulaires totaux. »

Le Docteur SEDILLOT signalait récemment dans un article du Concours Médical les accidents graves à son avis, provoqués par des injections répétées d'adrénaline dans le traitement de l'asthme.

En ce qui concerne la question des vitamines (pour la vitamine D par exemple), on sait que dans certaines conditions d'irradiations on risque également d'avoir à sa disposition des produits présentant une certaine toxicité, alors que la vitamine D naturelle ne présente aucun inconvénient, et pour les autres vitamines, le produit naturel se montre d'une efficacité souvent supérieure au produit défini obtenu par extraction ou par synthèse.

Enfin il existe certaines difficultés de diagnostic.

« Pour appliquer à bon escient certaines thérapeutiques hormonales, il faudrait pouvoir déterminer aussi exactement que possible la valeur fonctionnelle du système endocrinien. La difficulté actuelle résulte précisément de l'absence de critère précis ou tout au moins de tests biologiques permettant d'apprécier le comportement hormonal des malades. » (HARVIER.)

Aussi, dans tous les domaines la prudence s'impose-t-elle, et nous croyons devoir reproduire ces lignes du Professeur LOEPER :

« Encore... faudrait-il se méfier des trop fortes doses et des prescriptions trop prolongées à n'importe

quel âge, de n'importe quelle façon, à n'importe quel moment et chez n'importe qui. Il en est des hormones comme des vitamines : on ne doit les manier qu'avec prudence. Leur abus peut provoquer des surcharges et des précipitations tout comme leur suppression commande certaines carences ou certaines fragilités. Ne sait-on pas déjà que les stérines font des calcifications faciles et que d'autres exercent sur certains tissus des actions excitantes, productrices néoformatives dont nous ne voyons pas immédiatement, mais dont nous devons redouter les regrettables conséquences. »

C). Enfin, dans de nombreux cas, le résultat thérapeutique obtenu par l'emploi des produits cristallisés n'est pas meilleur ou même est inférieur à celui obtenu par l'emploi des complexes naturels qu'ils soient d'origine végétale ou animale.

Les exemples que nous avons cités dans notre travail nous paraissent démontrer la réalité de cette affirmation, tant pour les médicaments tirés du règne végétal que pour les médicaments opothérapiques et les substances vitaminées.

Que l'on s'adresse à la digitale, aux opiacés, aux drogues à la caféine, etc., on retrouve le plus souvent la supériorité manifeste (sous certaines réserves) du médicament complexe, action souvent plus progressive, plus durable, moins brutale, plus physiologique, action secondaire sur certains appareils renforçant l'action médicamenteuse principale, toxicité en géné-

ral moins élevée que le produit cristallisé correspondant.

En ce qui concerne la thérapeutique par les produits médicamenteux tirés du règne animal, notre étude nous a amenés à des conclusions analogues. Dans presque tous les cas que nous avons envisagés, l'administration des produits purs ne paraît pas présenter, en dehors de quelques syndromes particuliers, d'avantages nets et très souvent, au contraire, de nombreux inconvénients. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple, l'inactivité de la voie per orale dans la plupart des cas, alors que les produits opothérapiques sont actifs. D'autre part, la rapidité d'élimination de ces produits en rend l'administration difficile et l'efficacité assez précaire en raison de la courbe rapide de leur disparition de l'organisme. R. A. MONCEAUX a précisément écrit à ce sujet : « Et c'est justement là une des grosses objections contre le produit trop pur, contre l'hormone : c'est sa diffusion trop rapide dans l'organisme, d'où élimination certaine d'une grosse partie qui ne doit pas être utilisée. »

Ainsi nous pensons qu'à l'heure actuelle il est plus sage, plus conforme à ce que nous pouvons connaître de la nature des substances actives végétales ou animales de préférer, dans la plupart des cas. L'administration des complexes naturels à l'administration de produits définis dont l'emploi n'offre pas d'avantages évidents et qui présentent fréquemment de

sérieux inconvénients, voire même des dangers. Par conséquent, comme pour les médicaments tirés du règne végétal, l'auxothérapie glandulaire nous apparaît à l'heure actuelle devoir être préférée dans la plupart des cas à l'hormonothérapie.

Vu : *le Doyen*, Vu : *Le Président de Thèse*,
TIFFENEAU. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSELMINO et HOFFMAN. — *Arch. für Gynäkol*, 1936, p. 162, p. 174.
- AUDIT. — *Thèse de Médecine*, Bordeaux, 1932.
- BROWN. — *Bull. Soc. Thérapeutique*, 1936, p. 242.
- BROWN et SCHNEIDER. — *C. R. Acad. Soc.*, 1935, t. 201, p. 794.
- BROWN SEQUARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1889.
- BROUHA. — *Association des Physiologistes. Langue française*, 1935, p. 147.
- BROUHA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 109, p. 548.
- BROUHA et DESCLIN. — *Arch. Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1934, t. 48, p. 107.
- CHARVAT. — *Les régulations hormonales*, p. 237.
- DESMARETS et CAPITAIN. — *Presse Médicale*, 5 février 1938.
- DOUAY. — *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1934, p. 797.
- GUY LAROCHE. — *Annales de Htérapie Biologique*, 1938, p. 75.
- GUY LAROCHE. — *Les Régulations hormonales*, p. 388.
- GUY LAROCHE et MEURS BLATTERS. — *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1934, p. 520.
- HARVIER. — *Les Régulations hormonales*, J. B. Baillière et fils, Paris, 1937, p. 842.

- LÆPER, LEMAIRE et SOULIER. — *L'auxothérapie*. Presse Médicale, 1931, p. 1645.
- LÆPER. — *Les Régulations hormonales*, p. 837.
- LÆPER. — *Revue de Médecine*, janvier 1934.
- MAC CORQUODALE THAYER et DOISY. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1936, t. 115, p. 435.
- MARLOW. — *Endocrinology*, 1936, t. 20, p. 339.
- MARLOW et GRÆTSEMA. — *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 415.
- MOCQUOT et MORICARD. — *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1937, p. 121.
- MONCEANU. — *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 1937, t. 108, p. 617.
- NIEHAUS. — *Presse Médicale*, 1936, p. 1066.
- PENAU et SIMONNET. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1935, t. 21, p. 485.
- POUILLOT. — *Vie Médicale*, 1936, p. 264.
- PIERRA. — *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1934, p. 781.
- ROCHE. — *Les Régulations hormonales*, Paris, 1937, p. 199.
- SIMONNET et BRANDSTEIN. — *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1934, p. 780.
- Van STOLK et LEROY DE LENCHERE. — *C. R. Ac. des Sciences*, 1937, t. 205, p. 395.
- VAQUEZ. — *Archives des Maladies du Cœur*, 1929, p. 238.
- ZONDEK. — *Wiener Klinisch. Woch.*, 1936, p. 455.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	13
L'auxothérapie	17
L'auxothérapie en thérapeutique endocrinolo- gique	27
Résumé et conclusions.....	55
Bibliographie	63

